

Editorial

Stent bioactivo de titanio y óxido nítrico, ¿más seguro y eficaz que los *stents* farmacoadsorbidos de segunda generación?



Nitric-oxide Coated Bioactive Titanium Stents: Safer and More Effective Than Second-generation Drug-eluting Stents?

Manel Sabaté* y Salvatore Brugaletta

Instituto del Tórax, IDIBAPS, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 29 de mayo de 2014

Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) recubiertos de polímero se han convertido en el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea¹. Aunque estos *stents* reducen eficazmente la tasa de reestenosis y la necesidad de reintervención en un 70% en comparación con los *stents* convencionales (SC), se han descrito varios riesgos estrechamente relacionados con la propia jaula metálica del *stent* y los polímeros que incorporan². Por esta razón, en los últimos años ha rejuvenecido el interés por las estrategias y tecnologías alternativas, en busca de promover el mecanismo de reparación después de implantar el *stent*. En general, un SLF es la combinación de una plataforma (con diferentes aleaciones) que sirve de andamiaje del vaso, un recubrimiento polimérico (duradero o bioabsorbible) con la adición de ciertos copolímeros que proporcionan el grado de tromborresistencia y hemocompatibilidad del *stent* y el fármaco que se irá liberando que proporciona la capacidad antiproliferativa del dispositivo. En este contexto tecnológico, se ha diseñado el *stent* bioactivo de óxido nítrico (SB-ON Titan-2[®], Hexacath; París, Francia) que, sin ser un SLF, se presenta como una alternativa segura y factible a estos y los propios SC³.

En los artículos de López-Mínguez et al⁴ y Tuomainen et al⁵ publicados en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, se describen los resultados de 3 estudios y un metaanálisis⁴⁻⁷ que han evaluado la eficacia y la seguridad del SB-ON frente a SLF en 2 contextos clínicos diferentes: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) (TITAX-AMI⁶ y BASE-ACS⁷) y diabetes mellitus (TITANIC XV⁴). Tuomainen et al⁵ describen un análisis conjunto de los pacientes con SCACEST de los estudios TITAX-AMI y BASE-ACS. Específicamente, en el estudio TITAX-AMI⁶ se comparó la seguridad y la eficacia del SB-ON frente a un SLF de primera generación recubierto de paclitaxel (TAXUS Liberté[®], Boston Scientific; Natick, Massachusetts, Estados Unidos). En los estudios

BASE-ACS y TITANIC XV, en cambio, se comparó el SB-ON frente a un SLF de segunda generación con plataforma de cromo-cobalto recubierto de everolimus (XIENCE V[®], Abbott Vascular; Santa Clara, California, Estados Unidos). En general, en los 3 estudios se confirma el grado de seguridad del *stent* SB-ON, con tasas de trombosis y de infarto de miocardio muy bajas durante el seguimiento, que es de 2 años en los estudios llevados a cabo en el contexto de SCACEST y de 12 meses en el estudio realizado en diabéticos.

Mención aparte merece la evaluación de la eficacia relativa del SB-ON comparada con los SLF. En el estudio TITAX-AMI⁶ se demostró superioridad del SB-ON sobre el SLF TAXUS[®] por una reducción de la mortalidad cardiaca, los reinfartos y las trombosis definitivas a los 2 años. Se confirmaron en este estudio los riesgos a largo plazo de los SLF de primera generación². En este sentido, estos SLF ya no están en el mercado y han sido remplazados por nuevos dispositivos más seguros y eficaces. Los resultados de los SB-ON en comparación con los SLF de segunda generación recubiertos de everolimus son más controvertidos. En el estudio BASE-ACS⁷, el SB-ON resultó no inferior al SLF XIENCE[®] en cuanto a la aparición de eventos cardiacos adversos mayores. La tasa de reinfarto fue menor con el SB-ON (el 2,2 frente al 5,9%; $p = 0,007$). Estos hallazgos se corroboran en el análisis conjunto presentado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA⁵. Sin embargo, antes de asumir estos resultados debemos hacer una serie de consideraciones.

En primer lugar, en el estudio BASE-ACS el número de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST tratados con el SLF de segunda generación (XIENCE[®]) es muy pequeño ($n = 159$) y en el análisis conjunto los resultados se evalúan junto a 97 pacientes tratados con SLF de primera generación (TAXUS[®]). Por lo tanto, podemos enfrentarnos a un problema de variables de confusión (SLF de primera y de segunda generación) y a otro de falta de potencia estadística con un riesgo beta elevado (resultados debidos al azar). Por otro lado, estos resultados deberían interpretarse a la luz del estudio EXAMINATION⁸ y de un metaanálisis en red recientemente publicado de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST⁹. El estudio EXAMINATION distribuyó aleatoriamente a más de 1.500 pacientes con SCACEST a SC o SLF (XIENCE[®]). Aunque el criterio orientado al paciente (variable combinada de muerte por cualquier causa,

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.10.023>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:522-30.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.025>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:531-7.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Instituto del Tórax, Hospital Clínic, Villarroel 170, planta 6, escalera 3, 08036 Barcelona, España.

Correo electrónico: masabate@clinic.ub.es (M. Sabaté).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.003>

0300-8932/© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

cualquier reinfarto de miocardio y cualquier nueva revascularización) no se redujo al año, la tasa de revascularización del vaso tratado y, lo más interesante, la tasa de trombosis del *stent* se redujeron significativamente por el uso del SLF. Además, la tasa general de reinfarto en el grupo de SLF fue tan solo del 1,1%. Estos resultados se han mantenido en el seguimiento a 2 años recientemente publicado¹⁰. Asimismo, un metanálisis en red que incluyó 22 estudios aleatorizados y 12.453 pacientes concluyó que los SLF (liberadores de everolimus y con plataforma de cromo-cobalto) se asociaban a unas tasas significativamente más bajas de muerte cardiaca o infarto de miocardio y de trombosis de *stent* que los SC⁹. Estas diferencias eran aparentes ya a los 30 días y se mantenían hasta los 2 años de seguimiento. Además, estos SLF de segunda generación presentaban también una tasa de trombosis del *stent* menor que la de los SLF de primera generación liberadores de paclitaxel. Recientemente, un análisis comparativo de 117.762 pacientes-año demostró que el *stent* más seguro (probabilidad > 86%) es el SLF de cromo-cobalto liberador de everolimus comparado con los otros SLF y los SC¹¹. Por todo ello, son llamativas las elevadas tasas de reinfarto y de trombosis de *stent* registradas en el estudio BASE-ACS (el 5,9 y el 2,7% respectivamente) con el uso del SLF de everolimus. Además del problema del pequeño tamaño muestral ya mencionado, las definiciones de infarto de miocardio aplicadas en cada ensayo son diferentes. Mientras que en el EXAMINATION se utilizó la definición de la Organización Mundial de la Salud ampliada¹², en el estudio BASE-ACS se utilizó una clasificación de la Organización Mundial de la Salud previa, lo que probablemente tiende a sobrestimar la tasa de infarto de miocardio, sobre todo en el contexto de un paciente con SCACEST. Otro aspecto que tener en cuenta es que la diferencia en la tasa de infarto de miocardio entre estudios aparece precozmente después del implante del *stent*. A este respecto, los autores del estudio BASE-ACS informaron de varios factores relacionados con la aparición de trombosis definitiva del *stent*⁷. En primer lugar, el uso de bivalirudina como único anticoagulante se asoció con la trombosis del *stent* en hasta el 30% de los casos del grupo de SLF, lo que confirma los datos ya conocidos de incremento de trombosis de *stent* con bivalirudina en monoterapia del estudio HORIZONS-AMI¹³. Además, se describe una serie de cuestiones técnicas (dissección distal, subexpansión del *stent*, etc.) como relacionadas también con la aparición de trombosis del SLF. Por lo tanto, en una cohorte de pacientes pequeña puede ser difícil llegar a conclusiones definitivas acerca de la seguridad o la eficacia de un tipo de

stent sobre otro cuando surgen problemas farmacológicos o técnicos en un porcentaje relevante de los casos.

Finalmente, el estudio TITANIC XV⁴ demostró que, en diabéticos, el SLF de everolimus con plataforma de cromo-cobalto era superior al SB-ON al año de seguimiento en cuanto a eventos cardiacos adversos mayores y reestenosis clínica y angiográfica. Este beneficio era más importante en los pacientes diabéticos insulino-dependientes. Las tasas de reestenosis del SB-ON eran parecidas a las de otros SC en estudios aleatorizados en el mismo contexto clínico¹⁴ (figura). Probablemente, la diabetes mellitus siga siendo uno de los escenarios en que los SLF tienen un papel más importante, por su mayor capacidad de inhibir la proliferación neointimal tras el daño producido durante la revascularización.

En el contexto de las lesiones trombóticas propias del SCACEST, el *stent* liberador de everolimus es seguramente el estándar actual. Sin embargo, uno puede pensar si realmente es necesaria una jaula metálica para el tratamiento de estas lesiones normalmente blandas y con poco contenido ateroesclerótico de base, aunque con gran componente trombótico. Los dispositivos vasculares totalmente biorreabsorbibles se perfilan como una alternativa prometedora, pues permiten que el segmento coronario tratado pueda restaurar tras la reabsorción (a los 2 años aproximadamente) su capacidad vasomotora y su pulsatilidad tras el sellado de la placa vulnerable o rota¹⁵⁻¹⁷. El ensayo ABSORB STEMI: the TROFI II Study¹⁸, que compara el dispositivo vascular biorreabsorbible con el SLF de everolimus, está actualmente en curso y arrojará luz en el tratamiento percutáneo de este tipo de lesiones.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006;354:483-95.
- Khattab AA, Windecker S. Drug-eluting stents: limitations of early generation and progress with newer generation devices. *Minerva Med*. 2010;101:9-23.
- Mosseri M, Miller H, Tamari I, Plich M, Hasin Y, Brizines M, et al. The titanium-NO stent: Results of a multicenter registry. *EuroIntervention*. 2006;2:192-6.
- López-Minguez JR, Nogales-Asensio JM, Doncel-Vecino LJ, Merchán-Herrera A, Pomar-Domingo F, Martínez-Romero P, et al. Estudio aleatorizado para comparar el *stent* bioactivo de titanio con el *stent* de everolimus en pacientes diabéticos (TITANIC XV), resultados a 1 año. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:522-30.
- Tuomainen PO, Sia J, Namas W, Niemelä M, Airaksinen JKE, Biancari F, et al. Análisis combinado de dos ensayos aleatorizados de comparación de *stents* con recubrimiento de titanio-óxido nítrico con *stents* liberadores de fármacos en el infarto de miocardio con elevación del ST. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:531-7.
- Karjalainen PP, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K, Mäkkilä T, Pietilä M, et al. Two-year follow-up after percutaneous coronary intervention with titanium-nitride-oxide-coated stents versus paclitaxel-eluting stents in acute myocardial infarction. *Ann Med*. 2009;41:599-607.
- Karjalainen PP, Niemelä M, Airaksinen JK, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, et al. BASE-ACS study investigators. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the BASE-ACS trial. *EuroIntervention*. 2012;8:306-15.
- Sabaté M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in st-segment elevation myocardial infarction. One year results of the examination (clinical evaluation of the xience-v stent in acute myocardial infarction) randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1482-90.
- Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabaté M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:496-504.
- Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolin R, et al. The EXAMINATION trial (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction): 2-year results from a multicenter randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:64-71.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a

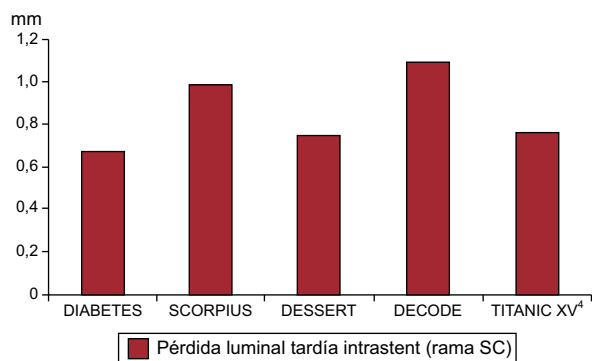


Figura. Pérdida luminal tardía del *stent* en los grupos tratados con *stent* convencional en los ensayos aleatorizados sobre pacientes diabéticos. DECODE: A Randomized Study With the Sirolimus-eluting BX-Velocity™ Balloon Expandable Stent in the Treatment of Diabetic Patients With Native Coronary Artery Lesions; DESSERT: The Diabetes Drug Eluting Sirolimus Stent Experience in Restenosis Trial; DIABETES: The Diabetes and Sirolimus-eluting Stent Trial; SC: *stent* convencional; SCORPIUS: German Multicenter Randomized Single Blind Study of the CYPHER Sirolimus-eluting Stent in the Treatment of Diabetic Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions.

- mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873–91.
12. Sabaté M, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Hernández-Antolín R, Mainar V, et al. Rationale and design of the EXAMINATION trial: a randomised comparison between everolimus-eluting stents and cobalt-chromium bare-metal stents in ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2011;7:977–84.
 13. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–30.
 14. de Waha A, Dibra A, Kufner S, Baumgart D, Sabate M, Maresta A, et al. Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:561–70.
 15. Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, Farooq V, van Geuns RJ, de Bruyne B, et al. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: Indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J*. 2012;33:1325–33.
 16. Ruiz-García J, Refoyo E, Cuesta-López E, Jiménez-Valero S, Portela A, Moreno R. Resultados comparativos entre el *stent* metálico y el *stent* bioabsorbible a los 2 años de su implante. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:66–8.
 17. Alfonso F. Nuevos *stents* farmacoactivos: ¿sin polímero, con polímeros biodegradables o dispositivos completamente bioabsorbibles? *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:423–6.
 18. ABSORB STEMI: the TROFI II Study. NCT01986803. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986803?term=absorb+trofi&rank=1>